



Huber & Schüssler · Truderinger Straße 246 · 81825 München

Europäisches Patentamt  
Erhardtstr. 27

80331 München

Truderinger Straße 246  
D-81825 München

Tel.: \*\*49.89.42 72 47 48

Fax: \*\*49.89.42 72 47 49

huber.schuessler@t-online.de

Dr. Bernard Huber  
Dipl.-Biologe

Dr. Andrea Schüssler  
Dipl.-Chemikerin

In Zusammenarbeit mit  
Patentanwälten

Dr. Klaus Castell  
Dipl.-Ingenieur

Martin Reuther  
Dipl.-Physiker

Gutenbergstraße 12  
52349 Düren

per Fax: 6 Seiten

31. Juli 2000

Internationale Patentanmeldung PCT/DE99/01350  
"Multivalente Antikörper-Konstrukte"  
Anmelder/Inhaber: Deutsches Krebsforschungszentrum  
Ihr Zeichen:  
Unser Zeichen: K 2675 - hu / msl

**Auf den schriftlichen Bescheid vom 29. März 2000:**

In der Anlage werden die neuen Ansprüche 1-21 eingereicht. Der neue Anspruch 1 basiert auf den ursprünglichen Ansprüchen 1 und 2. Die neuen Ansprüche 2-21 entsprechen den ursprünglichen Ansprüchen 3-22.

Die Prüfungsstelle vertritt die Ansicht, daß der Gegenstand der vorliegenden Anmeldung gegenüber den nachstehenden Dokumenten nicht patentfähig ist:

Journal of Immunology, 152(11), (1994), 5368-74 (D1)

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 92(15), (1995), 7021-5 (D2)

Journal of Immunology, 154(9), (1995), 4576-82 (D3)

Molecular Immunology, 32(17-18), (1995), 1405-12 (D4)

Journal of Molecular Biology, 293(1), (1999), 41-56 (D5)

HypoVereinsbank München  
(BLZ 700 202 70)  
4 410 221 220

Deutsche Bank München  
(BLZ 700 700 24)  
4 949 434

Diese Ansicht kann nicht geteilt werden.

### **1. Gegenstand der vorliegenden Anmeldung**

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Antikörper bereitzustellen, mit dem unerwünschte Immunreaktionen vermieden werden können. Ferner soll er eine Stabilität aufweisen, die ihn für therapeutische Zwecke einsetzbar macht (vgl. vorliegende Anmeldung, Seite 1, Abs. 5 i.V.m. Seite 2, Abs. 1).

Erfindungsgemäß wird dies durch ein multivalentes  $F_v$ -Antikörper-Konstrukt mit mindestens vier variablen Domänen erreicht, die über die Peptidlinker 1, 2 und 3 miteinander verbunden sind, wobei die Peptidlinker 1 und 3 0-10 Aminosäuren aufweisen (vgl. neuen Anspruch 1).

### **2. Stand der Technik**

#### **2.1 Journal of Immunology, 152(11, (1994)), 5368-74 (D1)**

(D1) beschreibt ein bispezifisches sc  $F_v$ -Antikörper-Molekül mit vier variablen Domänen, die über die Peptidlinker 212, 205c' und 205c miteinander verbunden sind, wobei der Peptidlinker 212 14 Aminosäuren und der Peptidlinker 205c 25 Aminosäuren aufweist (vgl. (D1), Fig. 1).

#### **2.2 Proceedings of the National Academy of the United States of America, 92(15), (1995), 7021-5 (D2)**

(D2) beschreibt ein bispezifisches sc  $F_v$ -Antikörper-Molekül mit vier variablen Domänen, die über drei Peptidlinker miteinander verbunden sind, wobei zwischen der Domäne 2 und der Domäne 3 ein Peptidlinker mit 5 bzw. 15 Aminosäuren vorliegt (vgl. (D2), Fig. 1).

#### **2.3 Journal of Immunology, 154(9), (1995), 4576-82 (D3)**

(D3) beschreibt ein bispezifisches sc F<sub>v</sub>-Antikörper-Molekül mit vier variablen Domänen, die über die Peptidlinker L1, L2 und L1 miteinander verbunden sind, wobei die Peptidlinker L1 jeweils 15 Aminosäuren aufweisen (vgl. (D3), Fig. 1).

#### **2.4 Molecular Immunology, 32(17-18), (1995), 1405-12 (D4)**

(D4) beschreibt ein bispezifisches sc F<sub>v</sub>-Antikörper-Molekül mit vier variablen Domänen, die jeweils über den Peptidlinker G miteinander verbunden sind, wobei der Peptidlinker G 15 Aminosäuren aufweist (vgl. (D4), Fig. 1).

#### **2.5 Journal of Molecular Biology, 293(1), (1999), 41-56 (D5)**

(D5) ist ein wissenschaftliches Dokument, bei dem die Erfinder der vorliegenden Anmeldung beteiligt gewesen sind, und wurde im Jahre 1999 veröffentlicht. Da die vorliegende Anmeldung eine Priorität vom 05. Mai 1998 beansprucht, ist (D5) kein relevanter Stand der Technik.

### **3. Patentfähigkeit des Gegenstandes der vorliegenden Anmeldung**

Aus keinem der Dokumente (D1)-(D4) geht ein multivalentes F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt mit mindestens vier variablen Domänen hervor, die über die Peptidlinker 1, 2 und 3 miteinander verbunden sind, wobei die Peptidlinker 1 und 3 0-10 Aminosäuren aufweisen.

Somit ist der Gegenstand des neuen Anspruchs 1 neu gegenüber dem zitierten Stand der Technik. Gleiches gilt auch für die Gegenstände der neuen Ansprüche 2-21, schon wegen ihres Rückbezuges auf den neuen Anspruch 1.

Ferner gehen aus den Dokumenten (D1)-(D4) keine Hinweise auf ein erfindungsgemäßes, d.h. multivalentes F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt mit mindestens vier variablen Domänen hervor, die über die Peptidlinker 1, 2 und 3 miteinander verbunden sind, wobei die Peptidlinker 1 und 3 0-10 Aminosäuren aufweisen. Vielmehr

weisen die entsprechenden Peptidlinker 212 bzw. 205c des sc F<sub>v</sub>-Antikörper-Moleküls von (D1) 14 bzw. 25 Aminosäuren, der Peptidlinker L1 des sc F<sub>v</sub>-Antikörper-Moleküls von (D3) 15 Aminosäuren und der Peptidlinker G des sc F<sub>v</sub>-Antikörper-Moleküls von (D4) 15 Aminosäuren auf. Damit ist es den bispezifischen sc F<sub>v</sub>-Antikörper-Molekülen von (D1)-(D4) möglich, sich jeweils selbst zu falten, wobei sich eine V<sub>L</sub>-Domäne mit einer benachbarten, entsprechenden V<sub>L</sub>-Domäne zusammenlagert.

Genau dies soll aber in der vorliegenden Erfindung vermieden werden, was durch die kurzen Peptidlinker 1 und 3 erreicht wird. Damit ist es einem erfindungsgemäßen sc F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt möglich, sich mit mehreren anderen sc F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukten zusammenzulagern, wodurch F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukte entstehen, die mehrere Valenzen und Spezifitäten aufweisen.

Somit beruht der Gegenstand des neuen Anspruchs 1 auch auf erfinderischer Tätigkeit gegenüber dem zitierten Stand der Technik. Gleiches gilt für die Gegenstände der neuen Ansprüche 2-21, schon wegen ihre Rückbezuges auf den neuen Anspruch 1.

4. Ergänzend wird darauf hingewiesen, daß es nicht zulässig ist, aus einem nachveröffentlichten Dokument, das nur bedingt einen Zusammenhang mit einer früheren Patentanmeldung hat, Schlüsse auf die Offenbarung dieser Patentanmeldung zu ziehen. Insofern gehen die Beanstandungen der Prüfungsstelle hinsichtlich des Peptidlinkers 2 mit der Aminosäuresequenz (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> (neuer Anspruch 5) durch Heranziehung des Dokumentes (D5) ins Leere. Im übrigen ist die Offenbarung des angesprochenen Peptidlinkers durch Fig. 2 (Peptidlinker 2) der vorliegenden Anmeldung gegeben.

Patentanwalt

Dr. Bernard Huber

Anlage wie vorstehend erwähnt

Amtl. Aktenzeichen: PCT/DE99/01350  
Unser Zeichen: K 2675 - hu / msl

### Patentansprüche

1. Multivalentes F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt mit mindestens vier variablen Domänen, die über die Peptidlinker 1, 2 und 3 miteinander verbunden sind, wobei die Peptidlinker 1 und 3 0-10 Aminosäuren aufweisen.  
5
2. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 1, wobei die Peptidlinker 1 und 3 die Aminosäuresequenz GG aufweisen.
3. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 1 oder 2, wobei das F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt bivalent ist.  
10
4. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 3, wobei der Peptidlinker 2 11-20 Aminosäuren aufweist.
5. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 3 oder 4, wobei der Peptidlinker 2 die Aminosäuresequenz (G<sub>4</sub>S)<sub>4</sub> aufweist.  
15
6. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 1 oder 2, wobei das F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt tetravalent ist.  
20
7. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 6, wobei der Peptidlinker 2 3-10 Aminosäuren aufweist.
8. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 6 oder 7, wobei der Peptidlinker 2 die Aminosäuresequenz GGPGS aufweist.  
25
9. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach einem der Ansprüche 1-8, wobei das F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt multispezifisch ist.
- 30 10. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach Anspruch 9, wobei das F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt bispezifisch ist.

11. F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach einem der Ansprüche 1-8, wobei das F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt monospezifisch ist.
- 5 12. Verfahren zur Herstellung des multivalenten F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstruktes nach einem der Ansprüche 1-11, wobei für die Peptidlinker 1, 2 und 3 kodierende DNAs mit für die vier variablen Domänen eines F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstruktes kodierenden DNAs ligiert werden derart, daß die Peptidlinker die variablen Domänen miteinander  
10 verbinden, und das erhaltene DNA-Molekül in einem Expressionsplasmid exprimiert wird.
13. Expressionsplasmid, kodierend für das multivalente F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstrukt nach einem der Ansprüche 1-11.  
15
14. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pDISC3x19-LL.
15. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pDISC3x19-SL.  
20
16. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pPIC-DISC-LL.
- 25 17. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pPIC-DISC-SL.
18. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pDISC5-LL.
- 30 19. Expressionsplasmid nach Anspruch 13, nämlich pDISC6-SL.
20. Verwendung des multivalenten F<sub>v</sub>-Antikörper-Konstruktes nach einem der Ansprüche 1-11 zur Diagnose und/oder Therapie von Erkrankungen.  
35
21. Verwendung nach Anspruch 20, wobei die Erkrankungen virale, bakterielle oder Tumor-Erkrankungen sind.